

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1934

THÈSE

N°

408

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'État)

PAR

Norbert SCHLIESSER

Né à Vatra-Dornei (Roumanie), le 2 Juin 1909

MANIFESTATIONS ATYPIQUES

DE

LA MALADIE DU SÉRUM

Président : ROBERT DEBRÉ, *Professeur*

PARIS

LIBRAIRIE E. LE FRANÇOIS

91, BOULEVARD ST-GERMAIN, 91

1934

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1934

THÈSE

N°

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'État)

PAR

Norbert SCHLIESSER

Né à Vatra-Dornei (Roumanie), le 2 Juin 1909

MANIFESTATIONS ATYPIQUES
DE
LA MALADIE DU SÉRUM

Président : ROBERT DEBRÉ, *Professeur*

PARIS
LIBRAIRIE E. LE FRANÇOIS
91, BOULEVARD ST-GERMAIN, 91

1934

I. — PROFESSEURS

	MM.
Anatomie.....	ROUVIERE.
Anatomie médico-chirurgicale et chirurgie expérimentale.....	PROUST.
Physiologie.....	Léon BINET.
Physique médicale.....	STRÖHL.
Chimie médicale.....	DESGREZ.
Bactériologie.....	Robert DEBRÉ.
Parasitologie et histoire naturelle médicale.....	BRUMPT.
Pathologie et thérapeutique générales.....	BAUDOUIN.
Pathologie médicale.....	CLERC.
Pathologie chirurgicale.....	CHEVASSU.
Anatomie pathologique.....	ROUSSY.
Histologie.....	CHAMPY.
Pharmacologie et matière médicale.....	TIFFENEAU.
Thérapeutique.....	LÆPER.
Hygiène et médecine préventive.....	TANON.
Médecine légale.....	BALTHAZARD.
Histoire de la médecine et de la chirurgie.....	LAIGNEL-LAVASTINE
Pathologie expérimentale et comparée.....	FIESSINGER.
Hydrologie thérapeutique et climatologie.....	M. VILLARET.
	ACHARD.
Clinique médicale.....	BEZANÇON.
	CARNOT.
	Marcel LABBÉ.
Hygiène et clinique de la première enfance.....	LEREBoullet.
Clinique des maladies des enfants.....	NOBÉCOURT.
Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale ..	H. CLAUDE.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques.....	GOUGEROT.
Clinique des maladies du système nerveux.....	GUILLAIN.
Clinique des maladies infectieuses.....	LEMIERRE.
	CUNÉO.
Clinique chirurgicale.....	GOSSET.
	GRÉGOIRE.
	LENORMANT.
Clinique ophtalmologique.....	TERRIEN.
Clinique urologique.....	MARION.
	BRINDEAU.
Clinique d'accouchements.....	COUVELAIRE.
	JEANNIN.
Clinique gynécologique.....	J.-L. FAURE.
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie.....	OMBRÉDANNE.
Clinique thérapeutique médicale.....	RATHERY.
Clinique oto-rhino-laryngologique.....	LEMAITRE.
Clinique thérapeutique chirurgicale.....	Pierre DUVAL.
Clinique propédeutique.....	SERGENT.
Clinique de la Tuberculose.....	Léon BERNARD
Clinique chirurgicale orthopédique de l'adulte.....	MATHIEU.
	HOVELACQUE
Professeurs sans chaire.....	MULON.
	OLIVIER.
	VERNE.



II. — AGRÉGÉS EN EXERCICE

MM.	MM.
ALAJOUANINE... Neurologie et Psychiâtrie.	LANTUÉJOUL .. Obstétrique.
BÉNARD (Henri). Pathologie médicale.	LAROCHE (Guy). Pathologie médicale.
BERNARD Étienne. Pathologie médicale.	LEMAIRE Pathologie expérimentale.
BOULIN Pathologie médicale.	LEVEUF Pathologie chirurgicale.
BROCQ Pathologie chirurgicale.	M ^{lle} J. LÉVY Pharmacologie.
BULLIARD Histologie.	LÉVY-VALENSI.. Neurologie et Psychiâtrie.
CATHALA Pathologie médicale.	MOREAU Pathologie médicale.
CHABROL Pathologie médicale.	MOULONGUET . Pathologie chirurgicale.
CHEVALLIER .. Pathologie médicale.	MOUQUIN Pathologie médicale.
DOGNON Physique.	OBERLING Anatomie pathologique.
DONZELOT Pathologie médicale.	PETIT-DUTAILLIS. Pathologie chirurgicale.
FEY Urologie.	PIÉDELIÈVRE . Médecine légale.
GALLIARD Parasitologie.	PORTES Obstétrique.
GASTINEL Bactériologie.	QUÉNU Pathologie chirurgicale.
GATELIER Pathologie chirurgicale.	RICHET Physiologie.
DE GAUDART D'ALLAINES. Pathologie chirurgicale.	SANNIÉ Chimie biologique.
GAYET Physiologie.	SÈNÈQUE Pathologie chirurgicale.
GIROUD Histologie.	SÉZARY Dermatologie et syphili- graphie.
HAGUENAU Pathologie médicale.	TROISIER Pathologie expérimentale.
HALPHEN Oto-rhino-laryngologie.	TURPIN Pathologie médicale.
HAZARD Pharmacologie.	VALLERY-RADOT
HUGUENIN Anatomie pathologique.	(Pasteur) Pathologie médicale
JOANNON Hygiène.	VELTER Ophtalmologie
LABBÉ (Henri) ... Chimie biologique.	VIGNES Obstétrique.
LACOMME Obstétrique	WILMOTH Pathologie chirurgicale.

III. — AGRÉGÉS RAPPELÉS A L'EXERCICE

pour le service des examens

MM	MM.
AGLAVE Pathologie chirurgicale.	LEROUX Anatomie pathologique.
BUSQUET Pharmacologie.	NEVEU-LEMAIRE. Parasitologie.
CHAILLEY-BERT Physiologie.	ZIMMERN. Physique.

IV. — AGRÉGÉS CHARGÉS DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE

à titre permanent.

MM.		MM.	
ABRAMI	} Clinique médicale.	GUÉNIOT	} Clinique obstétricale.
AUBERTIN.....		LE LORIER.....	
BRULE.....		LÉVY-SOLAL ...	
CHIRAY		METZGER	
DUVOIR.....			
HARVIER.....			
LIAN.....			
	MM.		
	BASSET		} Clinique chirurgicale.
	CADENAT.....		
	HEITZ-BOYER. .		
	MOCQUOT		
	MOURE.....		
	SCHWARTZ.....		

V. — CHARGÉS DE COURS

MM.	
CHAILLEY-BERT, agrégé.....	Éducation physique.
FREY.....	Stomatologie.
LEDOUX-LEBARD	Radiologie clinique.
WEIL-HALLÉ.....	Puériculture.

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A MA MÈRE ADORÉE

*Avec l'expression de toute ma
tendresse et affection filiale.*

A MON PÈRE

A MA SŒUR

A MA GRAND-MÈRE

A MES TANTES, A MES ONCLES

A NOTRE PRÉSIDENT DE THÈSE

MONSIEUR LE PROFESSEUR R. DEBRÉ

Professeur de Clinique Médicale
Médecin de l'Hôpital Beaujon
Chevalier de la Légion d'Honneur

*Qui nous a fait le grand honneur
d'accepter la présidence de cette
thèse.*

*Qu'il veuille bien recevoir l'hom-
mage respectueux de toute notre gra-
titude.*

A MONSIEUR LE DOCTEUR G. BLECHMANN

Ancien Chef de Clinique de la Faculté de Médecine de Paris
Membre de la Société de Pédiatrie de Paris
Chevalier de la Légion d'honneur

*Qui nous a inspiré le sujet de cette
thèse et nous a guidé dans notre tra-
vail par ses bienveillants conseils.*

*En témoignage de notre recon-
naissance et de notre profond atta-
chement.*

A NOTRE CHER MAITRE

MONSIEUR LE PROFESSEUR GUILLAUME

Chirurgien de l'Hôpital général de Tours
Professeur d'Anatomie à l'École de Médecine de Tours
Directeur de l'École de Médecine de Tours
Officier de la Légion d'Honneur

*Témoignage d'admiration et de
profonde reconnaissance.*

A NOTRE CHER MAITRE

MONSIEUR LE PROFESSEUR VIGNES

Accoucheur des Hôpitaux de Paris
Professeur agrégé à la Faculté de Médecine de Paris
Professeur à l'Institut d'Anthropologie
Chevalier de la Légion d'Honneur

*Hommage de notre respectueuse
gratitude et profonde reconnaissance.*

A NOS MAITRES DE L'ÉCOLE DE MÉDECINE
DE TOURS

A NOS MAITRES DE LA FACULTÉ
DE MÉDECINE DE PARIS

A MON MAITRE

LE DOCTEUR PERRIN

Ancien Interne des Hôpitaux de Paris
Chirurgien chef de l'Hôpital de Chalon-s.-Saône

A MON MAITRE

LE DOCTEUR VACHEY

Ancien Interne des Hôpitaux de Lyon
Chirurgien chef de l'Hôpital de Chalon-s.-Saône

A MONSIEUR LE DOCTEUR SÉCHERET

INTRODUCTION

Depuis l'emploi de sérum animal pour la prévention ou pour le traitement des maladies infectieuses, on a constaté l'apparition de divers accidents, soit à la suite d'une primo-injection, soit consécutivement à des réinjections.

Ces accidents sont parfois précoces, même immédiats et consistent essentiellement dans un état de malaise général avec céphalée, nausées, faiblesse du pouls, dyspnée ; mais le plus souvent il s'agit d'accidents tardifs (8^e-15^e jour) et on constate alors une éruption urticaire, accompagnée de prurit, d'insomnie, d'agitation. Dans certains cas, on voit des adénopathies, des douleurs articulaires et même des paralysies, considérées comme accident sérique.

Mais en dehors de ces manifestations en somme connues depuis assez longtemps, on a vu dans ces dernières années certaines réactions atypiques, phénomènes infectieux à localisations diverses, apparus après des injections de sérum animal.

Rassembler quelques observations de ces accidents sériques rares ou exceptionnels, indiquer leur importance dans le cadre général des accidents sériques,

discuter leur mécanisme d'apparition, leur prophylaxie et leur traitement, tel est le but que nous voulons poursuivre dans notre modeste contribution, à la maladie du sérum. Que M. le Dr Blechmann veuille bien trouver ici l'expression de notre profonde reconnaissance pour nous avoir inspiré cette thèse et pour nous avoir encouragé par ses précieux conseils.

*
* *

On entend sous le nom d'accidents sériques, l'ensemble des troubles généraux et locaux provoqués chez l'homme par la pénétration, dans la circulation ou dans les tissus, d'un sérum sanguin (Weissenbach).

L'introduction du sérum se fait surtout par voie sous-cutanée ou intra-musculaire : les voies intra-veineuses et intra-rachidiennes sont également employées, suivant les indications. Certains auteurs préconisent la voie rectale, qu'ils jugent efficace et qui ne donne pour ainsi dire pas d'accidents ; même la voie nasale est utilisée pour l'emploi du sérum anti-pneumococcique.

Phénomènes nouveaux, les accidents sériques sont connus surtout depuis que s'est généralisée dans la pratique courante la sérothérapie curative et préventive. Ils se sont manifestés tout d'abord au cours du traitement de la diphtérie et du tétanos, puis au cours de toutes les infections et toxi-infections combattues par du sérum.

Les accidents sériques sont incontestablement plus fréquents et plus graves qu'avant guerre, par suite de sensibilisations antérieures de plus en plus nombreuses, usage progressif du sérum depuis la loi sur les accidents du travail et ingestion abusive de viande de cheval et de sérum hémopoïétique. En conséquence, la fréquence des accidents sériques a parfois discrédité le sérum, souvent refusé par les malades, tandis que les médecins, qui ont eu à déplorer de graves accidents sériques, ne pratiquent les injections préventives qu'à leur corps défendant.

Au début de la sérothérapie, on a quelquefois mal déterminé la part qui revenait au sérum et celle qui relevait de l'infection contre laquelle celui-ci était dirigé. Mais de multiples observations, sont venues préciser le cadre nosographique des accidents sériques, cadre qui s'étend actuellement encore du fait d'expérimentations récentes et de nouvelles observations cliniques.

Les accidents sériques succèdent le plus souvent à une *réinjection* de sérum et il s'agirait dans ces cas le plus souvent de phénomènes d'ordre anaphylactique. Mais les accidents consécutifs à une *primoinjection* ne sont pas rares et il nous semble que, pour ces cas en particulier, la notion du biotropisme de Milian, doit être sérieusement prise en considération.

Au point de vue chronologique, nous les divisons en deux catégories :

1^o Les réactions précoces qui surviennent dans

les trois ou quatre jours qui suivent l'injection : ici appartiennent les *réactions immédiates* (*sofortige Reaktionen* de Schick et von Pirquet).

2^o Les *réactions tardives*, qui n'apparaissent qu'au bout de 8-15 jours. Elles résument l'immense majorité des accidents sériques, se traduisent par des manifestations nettement définies et groupées en un syndrome plus ou moins caractéristique. Il s'agit d'une véritable entité morbide à individualité propre, c'est la *maladie du sérum* ou *Serumkrankheit* de Schick et von Pirquet.

Ces accidents sériques, dit Ramond, doivent être bien connus du praticien, exposé à les rencontrer souvent dans sa carrière en raison de l'extension sans cesse grandissante de la sérothérapie, d'abord limitée au traitement de la diphtérie, puis du tétanos, maintenant étendue à la plupart des infections ou toxi-infections à méningocoques, à gonocoques, à streptocoques, à pneumocoques, etc., sans compter les gangrènes, les empoisonnements par venins de serpents, la tuberculose. Leur connaissance lui permettra de les diagnostiquer, quand ils se présenteront à lui sous quelque forme que ce soit, de prendre les mesures opportunes pour les éviter dans la mesure du possible, de leur appliquer le traitement convenable, quand ils se seront déclarés. Elle lui évitera surtout de les redouter, car les dangers réels de la sérothérapie sont un mythe, et ses avantages compensent mille fois ses inconvénients habituellement légers, fugaces et sans gravité (Louis Ramond).

ÉTIOLOGIE

Les statistiques ont établi que les accidents sériques sont relativement fréquents, 40 % chez l'adulte et 12 % chez l'enfant d'après une statistique ancienne de Marfan et Opert (1907) ; depuis, la fréquence de ces accidents est grandissante. Mais d'autre part, il s'agit dans la plupart des cas plutôt de petits incidents que de véritables accidents et leur pronostic est généralement favorable.

La grande majorité des accidents sériques rentre dans le cadre de la maladie du sérum proprement dite ; pour le reste, il s'agit d'accidents précoces parfois même immédiats à manifestations locales ou générales. On connaît des accidents mortels, survenus quelques minutes ou quelques heures après l'injection, mais il s'agit ici de faits extrêmement rares, qui surviennent une fois sur 75.000 injections d'après les statistiques américaines.

Quels sont les facteurs étiologiques de ces accidents sériques ? On pourrait les diviser en deux catégories : les uns tenant au *sérum* lui-même, les autres au *terrain*.

Le sérum

Les facteurs étiologiques tenant au sérum lui-même, sont de deux sortes :

1^o L'origine et la nature du sérum.

2^o La voie d'introduction.

Généralement, on se sert de sérum de cheval ; il n'est donc pas étonnant qu'on ait observé la plupart des accidents sériques avec du sérum provenant de cet animal. Les autres sérums essayés et employés jusqu'à présent, comme les sérums de bœuf, d'âne, de mouton, de lapin, de chèvre, ont également donné des accidents. Quant au sérum humain (sérum de convalescent, sérum normal), les mêmes accidents ont été observés comme avec les sérums d'animaux. Ainsi consécutivement à des transfusions sanguines, on a observé des phénomènes de choc, indépendants de toute incompatibilité de groupe. Nous empruntons les lignes qui suivent à la thèse de Glück (Thèse de Paris, 1933) :

« Toute question d'incompatibilité de groupes sanguins mise à part, on peut observer des phénomènes de choc plus ou moins intenses à la suite de transfusions sanguines. La fréquence de ces phénomènes varie selon les statistiques de 1 à 5 % »

Mais, le sérum humain peut provoquer des accidents, même en injection sous-cutanée. Ainsi notre Maître, M. le Professeur Debré, après avoir injecté à plus de 1.100 enfants, plus de 7 litres de sérum pour

préserver ces enfants de la rougeole ou même de la coqueluche ou des oreillons, a constaté que les accidents consécutifs à ces injections sont tellement rares, qu'il croyait pendant quelque temps que l'injection sous-cutanée de sérum humain était toujours absolument inoffensive.

Plus tard, il a observé quelques troubles passagers, qui ne duraient guère plus qu'un à deux jours et qui consistaient essentiellement en quelques phénomènes locaux (œdème local et douloureux avec une zone rouge et chaude tout autour) entraînant des phénomènes généraux (hyperthermie, malaise, agitation, insomnie et même inappétence et vomissements).

M. Debré considère ces accidents comme analogues aux accidents locaux observés chez l'enfant au cours des réinjections de sérum de cheval et conclut que les seuls accidents observés à la suite de l'injection de sérum humain à l'homme sont semblables aux accidents consécutifs à la réinjection du sérum équin à l'homme sensibilisé.

Parmi les divers sérums, les uns seraient plus dangereux que les autres, ainsi la fréquence et la gravité des accidents avec les sérums antitétanique ou antituberculeux, serait plus grande qu'avec les sérums antidiphthérique ou antivenimeux ; les sérums antipesteux, antirabique et anticharbonneux, comptent également à leur actif un certain nombre d'accidents graves.

Enfin la préparation du sérum est encore un point

capital. Depuis longtemps on avait essayé de diminuer la nocivité des sérums en éliminant les protéines nuisibles, tout en conservant les principes actifs, c'est-à-dire l'antitoxine. Ramon de l'Institut Pasteur a réussi à préparer des sérums antidiphtériques et antitétaniques purifiés, grâce auxquels la fréquence et l'intensité des accidents se trouvent considérablement diminués. Nous trouvons à ce sujet dans la thèse de Janvier (Thèse de Paris, 1926), les phrases suivantes :

« A l'Institut Pasteur, M. G. Ramon prépare un sérum antidiphtérique purifié (antitoxine) qu'il a proposé pour essayer de diminuer la fréquence et l'intensité des accidents sériques. Ce sérum présente l'avantage de n'occuper à pouvoir thérapeutique égal, que la moitié à peine du volume de sérum total équivalent. Injecté préventivement, c'est-à-dire à des doses variant entre 1000 et 4000 unités antitoxiques, ce sérum purifié ne donne que dans 0.96 à 1.30 % des cas des érythèmes extrêmement bénins et éphémères, alors que le sérum ordinaire les fait apparaître et beaucoup plus marqués dans 15-20 % des cas ».

En ce qui concerne la voie d'introduction, on note de grandes différences dans les réactions suivant la voie utilisée. Les voies intraveineuses et intrarachidiennes sont plus redoutables ; les voies intramusculaires et sous-cutanées, employées le plus souvent, sont beaucoup moins dangereuses. Une voie particulièrement recommandable serait la voie rectale,

préconisée par M. Blechmann ; nous en parlerons plus en détail dans notre chapitre sur la prophylaxie des accidents sériques. Enfin les instillations nasales, préconisées pour l'administration du sérum anti-pneumococciques, chez l'enfant surtout, sont susceptibles de donner des accidents très légers et fugaces.

Les doses injectées sont un facteur d'importance tout à fait secondaire. Chez un sujet sensibilisé, même une très petite dose peut provoquer des accidents précoces, mais chez le sujet neuf, les fortes doses sont très bien supportées : on les recommande même, afin d'éviter la trop grande répétition des injections et de juguler au plus vite l'affection causale.

Le terrain

Son influence est aussi importante que celle du sérum injecté. Ainsi suivant Weissenbach, sur 100 accidents sériques, 14 % seulement succèdent à des injections premières, tandis que 86 % font suite à des réinjections. L'adulte est deux fois plus prédisposé aux réactions sériques que l'enfant, en raison des sensibilisations successives qu'il a pu acquérir au cours de sa vie.

Dernièrement, les divers auteurs ont attiré l'attention sur les inconvénients de l'ingestion de viande de cheval crue ou demi cuite et des préparations à base de sérum de cheval ; en effet, un grand nombre de malades présentent des accidents sériques à la suite de sensibilisations antérieures, dues à l'ingestion de

viande ou de sérum de cheval. Certaines affections prédisposent très nettement aux accidents sériques : l'eczéma, le rhume des foins, l'insuffisance hépatique, la syphilis héréditaire (Ravaut), le rhumatisme chronique, la tuberculose, ou même un état comme la grossesse. Il paraît en outre, qu'il existe une sensibilité familiale ; plusieurs observations confirmatives ont été rapportées aux Assises Nationales de la médecine générale française. Enfin dans un grand nombre de cas, on est en présence de sujets dont l'état d'allergie ou d'hypersensibilisation ne reconnaît pas de cause appréciable ; il s'agit là d'une prédisposition personnelle ou idiosyncrasie.

PATHOGÉNIE

La pathogénie des accidents sériques a été l'objet d'un grand nombre de travaux. Plusieurs hypothèses ont été émises successivement ; nous ne ferons que de citer brièvement les plus importantes.

Au début, on considérait les accidents sériques comme des *phénomènes toxiques* dûs à l'introduction dans l'organisme de substances toxiques, contenues dans le sérum.

Après les découvertes de Ch. Richet et d'Arthus, on considérait les accidents consécutifs à des réinjections comme des *phénomènes de nature anaphylactique*, et ceux consécutifs aux injections premières, comme accidents toxiques.

Après les découvertes de Widal et de ses élèves, un grand nombre d'accidents a été classé comme *phénomènes de choc colloïdoclasique*. Ici, on classait les accidents généraux précoces, survenant chez des sujets présentant une propension naturelle à la diathèse colloïdoclasique (eczémateux, urticariens, migraineux, asthmatiques). Ces accidents surviennent surtout après des injections intraveineuses ou intra-

rachidiennes et ils présentent tous les caractères cliniques et humoraux de la crise colloïdologique de Vidal.

Dans ces dernières années une nouvelle notion pathogénique des accidents sériques a surgi : *le biotropisme de Milian*. Cette découverte donne une interprétation logique et satisfaisante à un grand nombre d'accidents sériques qui ne pouvaient être interprétés ni comme accidents anaphylactiques ou colloïdologiques, ni comme phénomènes toxiques. Il s'agit surtout d'accidents tardifs caractérisés par des phénomènes infectieux habituels (fièvre, arthralgies, éruptions cutanées), symptomatologie différente de celle du choc colloïdologique ou anaphylactique. On a vu ensuite d'autres manifestations infectieuses et des localisations particulières, comme des paralysies tardives, des orchio-épididymites (Blechmann), des pleurésies, du rhumatisme articulaire aigu et des localisations cardiaques (Huber). La notion du biotropisme nous permet parfaitement de comprendre le mécanisme d'apparition de ces accidents sériques. Comme il s'agit là d'une notion nouvelle et très intéressante, nous reproduisons ici quelques phrases du livre de M. Milian, intitulé « Le biotropisme ».

« *Le biotropisme* est la faculté de certaines substances d'exalter la vitalité de certains éléments vivants, grâce à l'affinité qu'elles ont vis-à-vis de ces éléments. Les *accidents biotropiques* sont des accidents dûs à l'introduction de substances médicamenteuses,

qui au lieu de tuer le microbe, éveillent au contraire la virulence d'un microbisme latent de l'organisme et sont bien différents d'un accident toxique ; grand nombre de phénomènes anaphylactiques ou colloïdoclasiques, rentrent dans cette catégorie.

« De nombreuses substances chimiques peuvent avoir une action biotropique (Hg, Br ; K, etc.), mais aussi des phénomènes physiques, agissant sur l'organisme, peuvent réaliser ces phénomènes (froid, chaleur, rayons X, etc.) ; les sérums sanguins sont également doués de propriétés biotropiques. Il s'agit en somme de substances à pouvoir excitateur sur les microbes qui sommeillent dans un point quelconque de l'organisme ; le biotropisme expliquerait ainsi beaucoup plus d'intolérances médicamenteuses, que la colloïdoclasie ou l'anaphylaxie ».

Les phénomènes tardifs (accidents du 12^e-14^e jour) à type urticario-morbilliforme ou scarlatini-forme, doivent relever de phénomènes infectieux déclenchés par l'administration du sérum, c'est-à-dire du biotropisme. Il nous semble que la plupart des accidents rares ou exceptionnels, dont nous apportons quelques observations, ne sont autre chose que le réveil d'un microbisme latent, par le sérum.

ÉTUDE CLINIQUE

Les accidents sériques peuvent être divisés en trois groupes principaux :

Les réactions générales précoces, les réactions générales tardives, les réactions locales.

A. — RÉACTIONS GÉNÉRALES PRÉCOCES

Il s'agit ici de phénomènes caractérisés par leur apparition brusque et le plus souvent dans le quart d'heure qui suit l'injection ; ils s'observent surtout après les injections ou lorsqu'on fait appel à la voie intraveineuse. Habituellement ils réalisent le tableau du choc anaphylactique de Richet ou du choc colloïdo-clasique de Widal, avec prédominance de perturbations cardio-vasculaires (Weissenbach).

On peut observer : tachycardie, pouls petit, filant et filiforme, hypotension, un exanthème généralisé du type scarlatineux s'accompagnant de prurit, état nauséeux, vomissements, diarrhée, dyspnée, élévation de la température, sensation de malaise ou d'ivresse, modifications humorales. Cette crise dure

au maximum deux à quatre heures, puis tout disparaît, la chute thermique est brusque et s'accompagne de sudation, il ne persiste qu'un peu de courbature pendant deux à trois jours.

Des cas de mort subite, survenant peu de temps après une injection de sérum, ont été signalés, mais il faut savoir qu'il s'agit là de cas extrêmement rares ; il y a aggravation des signes sus-nommés et mort dans un tableau d'insuffisance surrénale aiguë.

Enfin il ne faut pas confondre ces accidents immédiats avec les états syncopaux dûs non pas à l'injection, mais à la piqûre.

B. — RÉACTIONS GÉNÉRALES TARDIVES

Elles constituent la grande majorité des accidents sériques, leur ensemble constitue la *maladie sérique*, entité morbide à individualité propre.

Certains auteurs désignent les manifestations tardives sous le terme d'accidents sérotoxiques, par opposition aux accidents précoces, dits anaphylactiques ou colloïdoclasiques. Il nous semble qu'il faudrait accorder à la conception de M. Milian, c'est-à-dire au biotropisme, une large part dans la genèse de ces réactions tardives.

Voyons maintenant successivement :

la forme commune,

les formes atypiques, rares ou exceptionnelles.

FORME COMMUNE. — Nous prenons comme type

d'étude la forme d'intensité moyenne et de pronostic bénin. Elle succède soit à une primo-injection, soit à une réinjection et apparaît généralement entre le 8^e et le 15^e jour.

Le début est brusque, les accidents éclatent en pleine santé apparente, en 24 à 48 heures, la maladie est constituée et se manifeste d'après Weissenbach par un trépied symptomatique.

1^o *Manifestations cutané-muqueuses* : urticaire, œdèmes cutanés, érythèmes (érythèmes simples, polymorphes, scarlatiniformes, morbiliformes, purpuriques, miliaires) ; œdèmes des muqueuses (langue, pharynx, larynx) ; exceptionnellement, on a noté des rhinites, des conjonctivites, des bronchites.

2^o *Manifestations algiques et articulaires* : accidents tardifs, frappant plus souvent l'adulte que les enfants. Toutes les articulations peuvent être prises, mais en particulier les articulations cervico-vertébrales et temporo-maxillaires.

3^o *Manifestations générales* : fièvre, troubles digestifs (inappétance, nausées, vomissements), troubles nerveux (malaise général, céphalée, adynamie ou agitation), oligurie, troubles cardio-vasculaires (pouls accéléré, hypotension), modifications de la coagulabilité sanguine et de la formule leucocytaire, albuminurie.

Généralement l'affection atteint son point culminant en trois jours, puis les troubles disparaissent en cinq à six jours, sans laisser aucune trace, mais les rechutes sont très fréquentes.

FORMES ATYPIQUES. — En dehors des formes cliniques suivant la gravité ou la richesse des symptômes, les divers auteurs ont décrit dans ces dernières années des manifestations atypiques et rares de la maladie du sérum. En 1921 et 1922, M. Blechmann signalait des orchio-épididymites, accident sérique ; d'autres auteurs signalaient des adénopathies généralisées, des paralysies, des accidents pleuro-pulmonaires et des localisations sur le tube digestif. Enfin dernièrement, M. Huber publiait des observations de rhumatisme articulaire aigu suivi de complications cardiaques (endocardites, myocardites) à la suite d'injections de sérum antidiphthérique.

Nous avons recueilli quelques observations d'accidents sériques rares et atypiques, que nous reproduisons à la fin.

Il semble que tous les tissus soient susceptibles de réagir aux injections sériques ; la liste des formes atypiques est donc loin d'être close. Passons maintenant successivement en revue ces manifestations atypiques, ou complications rares et exceptionnelles de la maladie du sérum :

- 1° Orchites et orchio-épididymites.
- 2° Adénopathies généralisées.
- 3° Manifestations gastro-intestinales.
- 4° Paralysies et amyotrophies.
- 5° Insuffisance surrénale aiguë ; mort subite.
- 6° Rhumatisme articulaire aigu et complications cardiaques.

7^o Formes très rares : urémiques, pseudo-tétaniques, pleurésies.

Orchite et orché-épididymites

Accident rare, signalé la première fois en 1920, par Blechmann et Stiassnié. Cet accident apparaît tardivement (deux semaines environ après la première injection de sérum) et est toujours précédé par d'autres manifestations sériques. Il peut s'agir d'une orchite pure, mais presque toujours l'épididyme est également touchée ; l'unilatéralité est exceptionnelle.

Il s'agit en somme d'une orché-épididymite bilatérale, très douloureuse, mais à évolution favorable, car tout rentre dans l'ordre au bout de quelques jours.

Quelle est la cause de cet accident ? Nous ne pensons pas qu'il puisse s'agir d'une simple coïncidence d'orchite aiguë et d'autres manifestations sériques. Mais, vu que le caractère infectieux aigu de cet accident paraît hors de doute, nous pensons qu'il pourrait très bien s'agir d'un phénomène biotrope, c'est-à-dire d'un réveil d'un microbisme latent, par le sérum injecté. Mais quel que soit le mécanisme pathogénique de cet accident, il paraît certain qu'il est dû à l'injection de sérum et que la quantité de sérum injecté n'a aucune influence sur l'apparition de ces orché-épididymites.

La connaissance de cet accident est très intéressante, car elle permet d'éviter l'erreur avec les

orchites blennorragiques, ourliennes, tuberculeuses ou méningococciques, fixant ainsi le pronostic et indiquant les mesures thérapeutiques à prendre. Signalons enfin, que suivant les auteurs, l'apparition de l'orchite est souvent précédé de douleurs iliaques à type appendiculaire.

Adénopathies généralisées

En dehors des adénites cutanées et des adénites par réaction focale, il existe des adénopathies généralisées, envahissant tous les territoires riches en organes lymphatiques. Plusieurs cas d'adénopathies ont été signalés : voici une des premières observations dûe à M. Pasteur Valéry-Radot, qui date encore de 1916. « Six jours après une injection de sérum anti-dysentérique, les ganglions s'engorgent, la rate se tuméfie, apparition d'anémie, de subictère et de réactions sanguines multiples. Le lendemain éclate tout un cortège d'accidents sériques bruyants (signes généraux, vomissements, éruption cutanée, puis oligurie). Longtemps après la guérison, les adénopathies ont persisté, accompagnées de pâleur et d'asthénie ».

Depuis, d'autres auteurs ont rapporté des cas analogues, parmi lesquels une observation de Jonesco et Crâcium : « A la suite d'une piqûre anatomique un médecin reçut une forte dose de sérum antistreptococcique. Trois jours après, il présenta subitement, en même temps que de l'angine avec dysphagie et

de la fièvre, une tuméfaction énorme du cou, dûe à l'apparition de nombreux ganglions cervicaux. Dès le lendemain l'adénopathie se généralisa aux régions inguinales iliaques, plopitées, épitrochléennes. Le malade avait reçu, cinq ans auparavant, une injection de sérum antidysentérique ».

En somme, il s'agit d'un engorgement ganglionnaire, douloureux, de volume variable, plus ou moins généralisé, apparaissant d'une façon relativement précoce, accompagné ou suivi des autres manifestations sériques habituelles. Ces adénites sont d'un pronostic favorable, la suppuration est inexistante et la résolution des ganglions tuméfiés est la règle. Cette résorption se fait habituellement en quelques jours, mais parfois les ganglions persistent plus longtemps.

Ici encore le réveil d'un microbisme latent nous paraît être l'interprétation la plus justifiée du phénomène en question.

Manifestations gastro-intestinales

M. Blechmann et ses collaborateurs ont vu dernièrement des accidents sériques se manifestant essentiellement par une symptomatologie digestive, pouvant s'accompagner de spléno et d'hépatomégalie.

Il est vrai que les accidents consécutifs aux injections de sérum, comportent parfois à leur début quelques troubles digestifs avec nausées et même vomissements, mais il est tout à fait exceptionnel

qu'une intolérance gastrique totale constitue, pendant près de 24 heures, la seule expression clinique de la maladie sérique, avant l'apparition de l'urticaire. Il en est ainsi dans un cas publié par MM. Blechmann et Bohn, que nous reproduisons dans notre recueil d'observations.

D'autre part, dans une observation remarquable, due à M. Blechmann et M^{lle} Lecoq, nous voyons une maladie sérique à forme typhoïde, avec une forte diarrhée, ballonnement du ventre, spléno et hépatomégalie, fièvre élevée, anorexie et asthénie (Obs. n^o 4). Les auteurs commentent leur observation de la façon suivante : « Cette observation appelle diverses réflexions : tout d'abord, est-ce la peine de souligner que l'emploi du sérum purifié concentré a provoqué une maladie du sérum d'une gravité extrême. On pourrait même soutenir que la crainte de celle-ci ayant incité à ne pas user du sérum habituel infiniment plus actif, on fut obligé, pour nettoyer la gorge de ses fausses membranes, de recourir à des doses véritablement considérables chez une insuffisante hépatique. Par ailleurs, le rôle de la prédisposition hépato-pancréatique dans la genèse de la maladie du sérum apparaît ici en toute clarté : passé acétonémique et urticairien, pancréatite ourlienne, voilà le terrain qui a favorisé l'éclosion des manifestations sériques anormales, auxquelles nous avons assisté. »

« Quel est le rôle des germes isolés par l'hémoculture dans ce complexe d'accidents sériques et

pseudo-typhiques, s'accompagnant de diarrhée et de plénomégalie ? Les travaux de Nicolle nous ont enseigné que des processus spécifiques aigus, dans notre cas la maladie sérique, peuvent mobiliser divers bacilles pathogènes ; les para-colibacilles isolés par l'hémoculture, doivent être considérés comme des microbes de sortie et dont le rôle chez notre petite malade a été purement contingent. On ne conçoit pas d'ailleurs comment le traitement que nous avons institué aurait pu faire virer vers la guérison complète en trois jours un syndrome infectieux grave, d'origine colibacillaire ».

Nous voyons donc en somme, qu'il s'agit ici de plus que de simples manifestations digestives au cours de la maladie sérique, mais d'une maladie sérique à symptomatologie essentiellement digestive, pouvant même fausser le diagnostic, même si les autres signes caractéristiques des réactions sériques ont déjà fait leur apparition. Ici encore, l'origine biotrope des troubles signalés paraît plus que probable.

Paralysies et Amyotrophies

Elles ont été signalées depuis assez longtemps, mais elles n'ont été bien mises en lumière que depuis peu et elles ont fait l'objet de multiples travaux récents. Ces accidents, relativement rares, s'observent surtout après des injections de sérum antitétanique : néanmoins on a vu des accidents para-

lytiques avec les autres sérums, notamment avec le sérum antidiphthérique.

Au point de vue clinique, ces paralysies apparaissent quelques jours après l'injection du sérum, précèdent, accompagnent ou suivent les autres manifestations habituelles de la maladie du sérum. Elles touchent surtout le membre supérieur avec prédominance à droite et particulièrement les muscles de l'épaule ; ce sont des paralysies amyotrophiques dissociées, se rapprochant cependant des paralysies du plexus brachial, type supérieur (Duchenne-Erb), c'est-à-dire localisées au domaine, des 5^e et 6^e racines cervicales. Des douleurs d'intensité variable précèdent la paralysie d'un ou de deux jours. En ce qui concerne la paralysie elle-même, c'est une paralysie motrice du type périphérique, caractérisée essentiellement par une impotence fonctionnelle subite et complète accompagnée de troubles réflexes assez marqués ; les douleurs disparaissent assez vite, la sensibilité reste le plus souvent normale.

L'évolution des paralysies sériques est caractérisée par la précocité et la ténacité de l'amyotrophie avec modifications importantes des réactions électriques. L'amélioration spontanée ou thérapeutique est plus ou moins rapide, mais la gêne motrice et l'amyotrophie peuvent persister des mois et même des années.

Ces paralysies post-sérothérapiques ont soulevé de nombreuses discussions concernant leur mécanisme pathogénique. Certains auteurs accusent la toxine, d'autres l'antitoxine et d'autres enfin le

sérum lui-même. M. Milian considère ces accidents comme phénomènes biotropiques. Quant au substratum anatomo-pathologique de ces paralysies, plusieurs hypothèses ont été émises : Sicard voit dans ces paralysies le résultat d'une urticaire à œdèmes profonds, lésant électivement racines et funicules, étranglés dans leurs gaines : d'autres auteurs les attribuent à une myélite (Sainton) ou une radiculite (Lhermite) ; enfin, dans un article paru le 13 janvier 1934 (*Presse médicale*), Jean Cathala, Garcin, Gabriel et Laplane émettent l'hypothèse que le substratum anatomique de certaines paralysies post-sérothérapiques, consisterait en multiples suffusions hémorragiques dans les interstices des racines, des funicules, des troncs nerveux, dont le mécanisme est très voisin de celui de la névrite apoplectique, hypothèse émise d'ailleurs par Leri et Escalier en 1926.

La cause exacte de ces accidents étant actuellement méconnue, il n'y a pas de prophylaxie à leur opposer ; dès lors, si de telles complications se produisent, il ne saurait en être fait grief au médecin traitant, la responsabilité de ce dernier ne peut être engagée ni au point de vue civil, ni au point de vue pénal. Cette affirmation doit être soulignée au moment où se multiplient contre les praticiens les procès en responsabilité. Il ne faut pas que le médecin, par crainte des revendications, réduise l'emploi du sérum (E. Sorel).

Insuffisance surrénale. Mort subite

Des accidents syncopaux sont assez fréquents, mais les accidents mortels sont exceptionnels.

Les *accidents syncopaux* sont souvent des phénomènes réflexes, dûs à la piqûre, mais d'autre part, un grand nombre doit être attribué au sérum lui-même. Quelques minutes ou quelques heures après l'injection, le malade est pris de malaise, céphalée, pâleur, vertiges, il essaye de se lever, mais perd connaissance et tombe sur son lit ou par terre ; ses extrémités sont froides, le pouls est rapide, filant et hypertendu ; il y a des vomissements, de la diarrhée, du prurit et souvent de l'urticaire. Grâce aux injections tonicardiaques (huile camphrée, caféine, spartéine) et d'adrénaline, le malade reprend vite connaissance. Nous avons vu nous-même, lors d'un de nos remplacements, un tel accident, cinq minutes après une injection de 5 centimètres cubes de sérum antidiphtérique de l'institut Pasteur, à titre préventif chez un homme très vigoureux de 34 ans. Son fils de dix ans, atteint de diphtérie, supportait très bien les doses de 30 à 40 centimètres cubes.

Lorsque ces accidents surviennent dans le premier quart d'heure, leur nature anaphylactique paraît très probable, surtout en cas de réinjection ; mais de telles manifestations ont été vues au bout d'un, de deux et même de plusieurs jours après l'injection

et leur cause paraît alors moins évidente. Un tel cas a été décrit par Louis Ramond, dans sa leçon sur les accidents sériques ; nous le reproduisons à la fin (Obs. n° 5).

Enfin, des cas de véritable insuffisance surrénale ont été observés comme le suivant, publié dans le livre de M. Weissenbach sur les accidents sériques : « Début, dix jours après une primo-injection, par une douleur lombaire intense, puis installation progressive d'une asthénie et d'une mélanodermie, qui se manifeste surtout à partir du deuxième mois. C'est seulement après une durée totale de dix mois que les phénomènes rétrocedèrent. » Si tous ces phénomènes et accidents sont réellement dûs à l'injection préalable de sérum, il serait fort probable que nous nous trouvions une fois de plus en présence d'une manifestation biotropique, c'est-à-dire d'un réveil microbien entraînant une insuffisance de la glande surrénale.

Les *cas de mort subite* sont très rares, mais leur seule possibilité a suffi pour alerter l'opinion publique et même un grand nombre de médecins. Ils surviennent une fois sur 75.000 ou 100.000 injections, quelques minutes ou quelques heures après l'injection, parfois au milieu d'un tableau d'insuffisance surrénale aiguë. Il s'agit presque toujours d'individus tarés (hépatiques, cardiaques, nerveux), prédisposés aux œdèmes (œdème de la glotte), ou aux accidents cardiaques.

Rhumatisme articulaire aigu et complications cardiaques

Plusieurs auteurs, notamment M. Huber, ont eu dernièrement l'occasion d'observer des faits cliniques, qui posent sous un jour intéressant l'influence de la sérothérapie à l'égard du rhumatisme articulaire aigu. Dans les cinq observations publiées après cette étude clinique, nous voyons que cette nouvelle manifestation de la maladie du sérum, se présente avec les caractères suivants : apparition brusque, douze à quinze jours après la première injection de sérum, d'une urticaire, d'œdèmes, précédés ou accompagnés de fièvre et d'arthralgies intenses ; le pouls est faible et accéléré, la tension artérielle est basse et à l'auscultation du cœur, on trouve des signes de rhumatisme cardiaque évolutif et d'insuffisance ventriculaire, qui permettent d'affirmer le diagnostic de rhumatisme articulaire aigu ; ces malades peuvent présenter en plus, des signes de congestion pulmonaire et hépatique, de l'albuminurie.

M. Huber cherche l'explication de ce phénomène presque inconnu jusqu'à présent et il se demande, si le biotropisme ne serait pas ici le seul et véritable facteur pathogénique.

Nous avons eu un entretien avec M. Milian, le 30 janvier 1934 et cet auteur nous a confirmé d'une façon catégorique, l'origine biotropique du rhumatisme articulaire aigu post-sérique. M. Milian est d'ailleurs d'avis, que toutes les manifestations tar-

dives de la maladie du sérum (orchites, adénopathies généralisées, infections gastro-intestinales, paralysies, etc.), sont dues à un réveil microbien, causé par une injection de sérum animal. Il appuie son point de vue non pas seulement sur l'aspect clinique du malade, mais surtout sur l'évolution parfois prolongée de la maladie du sérum et la grande fréquence des rechutes, particulière aux infections. Si ces accidents étaient de cause toxique, nous disait M. Milian, ils seraient de courte durée et sans rechutes. Au point de vue pratique, cet auteur est d'avis que l'apparition d'accidents tardifs, ne doit nullement empêcher la continuation de la sérothérapie, mais tout au contraire, celle-ci doit être continuée d'une façon régulière et suivie.

Notons enfin, que la médication salicylée, associée aux tonicardiaques d'urgence (onabaïne intra-veineuse, spartéine), ont donné des résultats satisfaisants.

Néanmoins, ces cas ne paraissent pas être de grande fréquence, car M. Lereboullet affirme, qu'il n'a jamais vu un cas de maladie de Bouillaud authentique, due à une injection de sérum. Et ce même auteur conclut : « Sans doute, on peut sans inconvénient, retarder l'intervention d'une sérothérapie non spécifique, chez un sujet suspect de rhumatisme, par crainte des conséquences des accidents sériques, mais il serait singulièrement dangereux de reculer le moment d'agir par la sérothérapie dans un cas de diphtérie avérée ou probable, du fait d'une telle crainte ».

Formes très rares

En dehors des formes atypiques que nous venons de décrire, on a signalé des formes et complications très rares de la maladie sérique et dont l'origine sérique pourrait être parfois discutée.

Ainsi ont été signalés aux Assises Départementales de la médecine française sur la sérothérapie préventive antitétanique (avril 1933), des *accidents urémiques* à la suite d'une injection préventive de sérum antitétanique : albuminurie massive, anurie, œdème, délire et coma sont les signes caractéristiques de cette forme ; un cas de mort au milieu de ce tableau a été signalé par le docteur Baudin (de Chartres).

Une autre forme, signalée également aux Assises Départementales de la médecine française, sont les *accidents pseudo-tétaniques*. Dans une observation du docteur Durand (de La Tour-de-France), on voit apparaître quelques jours après une injection préventive de sérum antitétanique, une urticaire, des arthralgies généralisées avec contractures réflexes si intenses que l'on craint la possibilité d'un tétanos concomitant et que l'on institue la sérothérapie curative ; évolution lente mais favorable. Le diagnostic entre le tétanos et les accidents pseudo-tétaniques présente certaines difficultés. Il paraît que ces accidents pseudo-tétaniques sont dus à des arthralgies frappant en particulier les articulations temporo-maxillaires et les petites articulations de

la colonne vertébrale ; la raideur de ces sujets ne s'accompagne jamais des contractures paroxystiques habituelles, typiques du tétanos authentique, enfin, la dysphagie manque régulièrement à ces accidents sériques pseudo-tétaniques, alors qu'elle est fréquente dans le tétanos véritable.

Des *manifestations pleuro-pulmonaires* ont également été signalées. Ainsi chez certains sujets, on peut voir un syndrome d'œdème pulmonaire avec une dyspnée intense des râles crépitants fins et une expectoration rosée. D'autre part, on connaît des cas de pleurésies séro-fibrineuses, accident sérique, comme celui de Sabrazés ; cet auteur l'attribue au sérum du fait qu'elle est survenue au cours de réactions sériques après un traitement antidiphthérique intensif : liquide clair à la ponction, inoculation au cobaye reste négative, la guérison succède rapidement à la ponction. Ces réactions sont peut-être assez fréquentes, seulement, elles sont habituellement minimales, aussi on ne leur prête pas trop d'attention.

Enfin des *localisations paralytiques diverses* ont été signalées : paraplégies, paralysies doubles du plexus brachial, paralysies radiales, paralysies du voile du palais, paralysies oculaires, etc. Toutes ces paralysies post-sériques, malgré la tenacité et la résistance qu'elles opposent au traitement, sont d'un pronostic favorable, elles guérissent au bout de quelques semaines ou quelques mois et ne laissent que très rarement des séquelles importantes.

C. — RÉACTIONS LOCALES

On désigne sous ce nom; les manifestations pathologiques qui prennent naissance au lieu même où l'injection a été pratiquée ; dans la grande majorité des cas, elles font suite à des réinjections. Dans les injections sous-cutanées ou intra-musculaires, on observe très fréquemment des manifestations cutanées locales (tache rouge, prurigineuse et douloureuse, placard urticairien, œdème), en général, précoces et qui apparaissent dans la règle chez des sujets réinjectés.

Ces manifestations sont tout à fait analogues à celles observées expérimentalement encore en 1903, par Arthus et on les désigne aussi fréquemment sous le nom de *phénomène d'Arthus* ; ces signes locaux sont de pronostic bénin et disparaissent en quelques jours.

A la suite d'injections intra-rachidiennes (injection de sérum antiméningococcique ou antitétanique à titre curatif), on a pu voir en dehors des réactions sériques générales, des *réactions locales du type méningitique* avec des signes des réactions méningées, des phénomènes généraux et des modifications du liquide céphalo-rachidien.

Dans les injections intra-articulaires (sérum antigonococcique), on voit parfois des manifestations articulaires sous forme d'un épanchement sous tension, et le réveil de vives douleurs. L'épanchement

est stérile ; c'est donc un véritable phénomène d'Arthus synovial.

Toutes ces réactions locales, comme d'ailleurs aussi les réactions générales, sont plus intenses dans les cas de réinjection et après un intervalle minimum de quinze jours.

A cette occasion, il convient de dire un mot des *réactions focales*. Ce sont des réactions pathologiques précoces au niveau du foyer infectieux même, c'est-à-dire une recrudescence des signes de la maladie traitée par des injections de sérum. Ces phénomènes sont analogues et comparables à la réaction de Herxheimer, qui frappe les syphilitiques au début d'un traitement arsénical.

OBSERVATIONS

OBSERVATION I

BLECHMANN et STIASSNIE. — Diphtérie grave. Orchi-épididymite bilatérale au cours d'accidents sériques. (*Soc. de pédiatrie*, 21 déc. 1920).

Jean L. V., âgé de 6 ans et demi, est pris de façon brusque le 22 nov. 1919 d'une angine violente avec dysphagie très prononcée. L'examen de la gorge ne révèle qu'une rougeur diffuse sans fausses membranes; cette angine s'accompagne de phénomènes généraux intenses : fièvre à 40°, courbature, vomissements. Le lendemain, quelques points blancs apparaissent; ils augmentent très rapidement de dimension, donnent des fausses membranes qui, dès le 24, c'est-à-dire 2 jours après le début de l'angine sont extrêmement développées. Elles couvrent les amygdales, le voile du palais, la luette; elles sont très adhérentes, présentent un aspect gris noirâtre; la dysphagie est intense, les ganglions du cou volumineux et très douloureux. L'état général est peu satisfaisant, la fièvre dépasse 40°, le diagnostic clinique s'impose il s'agit d'une diphtérie maligne, la voix est nasonnée, rien du côté du larynx.

L'ensemencement pratiqué montrera qu'il s'agit de bacille diphtérique long, associé au streptocoque.

On pratique à ce moment une injection de sérum de 110 cm³, l'effet est très rapide, la fièvre tombe rapidement

et dès le lendemain matin, 25 novembre la température ne dépasse pas 38°. De nouveau 60 cm³ de sérum antidiphtérique sont injectés ; la température remonte le soir à 38°6 pour s'abaisser le lendemain matin, 36° à 37°5. L'état général s'est amélioré très sensiblement, l'enfant est encore pâle, mais la gorge se déterge, les ganglions sont moins douloureux, la dysphagie moins intense. Dans la journée du 26, on injecte 40 cm³ de sérum. Le 27, trois jours francs après la première injection, l'amélioration est remarquable, la gorge ne présente plus de fausses membranes, les ganglions cervicaux ont notablement diminué de volume, la température est à 36°4 le matin, 37° le soir. On ne pratique pas d'injection de sérum dans la journée. Le lendemain, 28, l'état général s'améliore, mais l'enfant reste très fatigué, se plaint un peu de la gorge. On pratique, par mesure de prudence, une nouvelle injection de 20 cm³. La température reste basse, au-dessous de 37° le matin et 37°4 le soir.

Du 24 au 28 novembre, l'enfant a reçu en 4 injections 220 cm³ de sérum.

Le 29 novembre la dysphagie a disparu, les ganglions cervicaux sont à peine perceptibles, la diphtérie guérie. Cependant, l'état général de l'enfant, qui s'était amélioré beaucoup pendant les deux jours précédents, est moins bon que la veille. En effet, la température s'est élevée le matin à 38°4, l'enfant tousse un peu et l'auscultation révèle un foyer de broncho-pneumonie d'ailleurs assez discret à la base droite, avec râles muqueux, pas de matité à la percussion. Le traitement de cette complication est aussitôt institué : enveloppement sinapisé du thorax, injection d'huile éthérée camphrée eucalyptolée suivant la formule de Marfan.

Le 1^{er} décembre on pratique une nouvelle injection de 20 cm³ de sérum, en même temps que l'on continue le traitement de la complication pulmonaire. Celle-ci cède d'ailleurs rapidement ; après une ascension à 39°4, la température tombe brusquement à 37°, les signes pulmonaires dispa-

raissent et le 2 décembre, l'enfant est tout à fait bien ; il semble entrer en convalescence, la température devient hypothermique, l'appétit est excellent et l'on accorde une alimentation normale.

Le 4 décembre l'état général est bon, mais la voie prend le timbre nasonné ; l'examen de la gorge montre une légère paralysie du voile.

Le 5, la température qui, pendant les jours précédents, s'était maintenue à la normale, s'élève, atteint le soir 38°5, en même temps qu'apparaissent une éruption ortiée et quelques douleurs articulaires, notamment au niveau des poignets. Il s'agit là d'une éruption sérique banale ; l'enfant est d'ailleurs soumis au traitement calcique préventif depuis le 1^{er} décembre.

Le 6 décembre, les douleurs articulaires sont plus intenses que la veille, gagnent les genoux, l'éruption sérique augmente d'intensité, la température se maintient à 37°3 le matin 38°3 le soir. De plus l'enfant se plaint de douleurs dans les bourses ; on pense tout d'abord qu'il s'agit d'une douleur superficielle de la peau, l'enfant montrant au niveau du scrotum quelques éléments éruptifs très nets, mais la palpation de la glande elle-même est douloureuse, cette douleur étant localisée aussi bien à l'épididyme qu'au testicule.

Le 7, les symptômes d'orchite notés la veille se sont accentués, la température atteint 39° le matin, les bourses sont nettement augmentées de volume, la peau prend une teinte rosée avec très léger œdème à la partie déclive, le testicule est très douloureux spontanément et plus encore à la palpation. En même temps apparaissent quelques douleurs abdominales survenant par crises, sans localisation spéciale ; rien du côté de l'appendice. Il s'agit probablement de douleurs irradiées secondaires à l'orchite.

Les symptômes augmentent encore dans les journées du 8, 9 et du 10, les douleurs abdominales restent intenses.

L'orchite se montre avec la plus grande netteté, les bourses sont très augmentées de volume, œdématisées, le cordon est gros et douloureux. En outre apparaissent dès le 9 décembre des ganglions inguinaux douloureux, qui augmentent très rapidement de volume. Injection intra-veineuse de 2 cm³ de lantol. L'enfant est agité, se plaint de façon continue, la température reste modérément élevée : 38°9 le soir, 37°9 ou 28° le matin. L'éruption reste très accusée surtout pendant les journées du 8 et du 9 décembre, elle diminue un peu le 10 ; lantol en injection intraveineuse, 5 cm³ ; élixir parégorique *per os*.

La nuit du 10 au 11 est cependant meilleure, l'enfant qui, les jours précédents ne dormait pas, passe une bonne nuit. Le 11, l'orchite est très marquée, les douleurs semblent cependant se calmer un peu sous l'influence de pansements humides chauds ; les douleurs abdominales sont moins fréquentes.

La température baisse, ne dépasse pas le 11, 37° le matin et 37°5 le soir, l'éruption sérique a totalement disparu. Lantol intraveineux, 3 cm³.

À partir du 11, progressivement la température s'est maintenue normale, les bourses diminuent de volume et retrouvent le 14 leur volume habituel, la douleur ayant complètement disparu, l'alimentation est reprise le 15 et le 16, l'enfant se lève pour la première fois. Depuis, l'enfant n'a présenté aucun trouble ni du côté pulmonaire ni du côté génital ; tout paraît donc être rentré définitivement dans l'ordre.

OBSERVATION II

BLECHMANN. — Nouveau cas d'orchite aiguë, accident sérique. (*Soc. de pédiatrie*, 8 juillet 1924).

M. Duval-Arnould nous communique l'observation sui-

vante qui constitue la sixième dont nous avons connaissance.

M. B., âgé de 8 ans et demi, fait le 14 février 1922, une angine qui n'est vue par moi que le 18 février. A ce moment, elle est pultacée et d'apparence banale. Cependant elle persiste les jours suivants, et s'accompagne de ganglions.

Température autour de 38°. Je fais un ensemencement le 23 février qui est positif le 24, en même temps que l'enfant rejette une fausse membrane nasale. Je lui fais 10 cm³ intramusculaires et 10 cm³ sous cutanés de sérum antidiphtérique. Tous les signes disparaissent en 48 heures ; néanmoins je lui refais 10 cm³ sous cutanés le 26 février. L'enfant se lève le 5 mars. Le 7 mars, il fait une forte poussée d'urticaire qui s'amende le lendemain. Le 9 mars, il fait une poussée de rhumatisme articulaire très douloureuse, avec léger épanchement de 24 heures dans les genoux, mais atteinte de toutes les grandes articulations. Le 11, la poussée est terminée.

Le 12 mars, il commence à se plaindre fortement du bas-ventre ; je le vois le 13 avec deux testicules du volume d'une grosse noix et très douloureux. La palpation la recherche de la fluctuation sont impossibles.

Je rassure la famille en lui disant qu'il s'agit là d'un nouveau phénomène sérique. Et en effet dès le 14, les signes sont très amendés et ont complètement disparu le 15. Lever le 21 mars ; aucune suite à 2 ans de distance.

OBSERVATION III

BLECHMANN et BOHN. — Vomissements et accidents sériques (*Bulletins et mémoires de la soc. de méd. de Paris*, séance du 8 avril 1932).

Il s'agit d'une enfant de huit ans, atteinte à maintes reprises depuis la première enfance de crises de colite et opérée à dix-huit mois d'appendicite aiguë.

Au début de février 1932, elle présente une rhino-phar-

ryngite aiguë fébrile au décours de laquelle évolue une nouvelle crise d'entérocólite dysentérique typique, rapidement jugulée.

Le 15 février apparaît une angine blanche, que l'ensemencement révèle être diphtérique ; trois injections de sérum purifié (une fois 20.000 unités et deux fois 10.000 unités) amènent la guérison rapide de l'angine.

Le 28 février, onze jours après la première injection de sérum, l'enfant présente à partir de 5 heures du matin et pendant toute la journée, une intolérance gastrique absolue avec vomissements incessants, d'abord alimentaires puis aqueux et bilieux. La moindre cuillerée à café d'eau de Vichy est aussitôt rejetée, les nausées sont incessantes. L'enfant souffre du ventre, la température est normale, le pouls à 76. L'examen clinique ne révèle qu'une douleur provoquée très nette sur le cadre colique et la région épigastrique ; il n'y a aucune contracture abdominale, pas de signes méningés, mais l'enfant est très fatiguée, a le nez pincé et les yeux excavés ; les urines sont très rares.

L'enfant ayant été antérieurement opérée de l'appendicite, on pense qu'elle va simplement avoir une fois de plus des selles glaireuses et sanglantes ; on se demande également s'il ne s'agit pas d'une crise de vomissements acétonémiques et deux examens d'urine sont pratiqués : il n'y a pas d'acétone dans les urines. Les vomissements persistent sans interruption jusque vers minuit ; l'application de glace sur l'estomac, l'absorption de morceaux de glace et de potion de Rivière en amènent enfin la terminaison sans qu'aucune selle anormale ne soit apparue.

Le lendemain matin, vers 8 heures, apparaît une éruption urticarienne généralisée qui évolue les jours suivants comme une éruption sérique sans toutefois s'accompagner de fièvre, d'arthralgies et d'adénites. L'état général de l'enfant s'améliore très rapidement ; les vomissements et les nausées ne se reproduisent plus.

OBSERVATION IV

BLECHMANN et M^{lle} LECOQ. — Maladie sérique à forme typhoïde. Guérison rapide par l'hyposulfite de magnésium et l'extrait pancréatique. (*Bulletins et mémoires de la soc. de médecine de Paris*, séance du 25 juin 1927).

Une jeune enfant, véritable débile hépatique, sujette à l'urticaire et à l'acétonémie, est atteinte de diphtérie deux mois après des oreillons graves, compliqués de pancréatite. Pour pallier, dans la mesure du possible, aux accidents sériques que l'on prévoit, on lui injecte du sérum purifié, mais la résistance des fausses membranes à l'antitoxine est telle que l'on est obligé de multiplier les doses.

Très rapidement, les injections de sérum provoquent des réactions locales de plus en plus intenses, la fièvre reste élevée, des éruptions à type ortié, morbiliforme, scarlatini-forme apparaissent, se multiplient, s'accompagnent de bouffissure du visage. L'état général s'altère, les ganglions deviennent intumescents, les articulations s'enflamment : la petite malade prend l'aspect typhique avec adynamie, ballonnement du ventre, diarrhée, grosse rate.

A ce moment une hémoculture révèle que le sang est vecteur de microorganismes, rappelant le paratyphique ou le coli-bacille. La situation est alors telle que l'on peut vraisemblablement admettre la coïncidence d'accidents sériques avec une infection intercurrente à point de départ intestinal.

Mais le cortège des accidents sériques, répétition et polymorphisme des érythèmes, adénopathies, arthrites, albuminurie, était trop au complet pour laisser s'égarer le diagnostic : nous affirmons qu'il s'agit bien d'une maladie sérique exceptionnellement grave chez une enfant atteinte d'insuffisance hépato-pancréatique et nous instituons d'emblée le traitement anti-anaphylactique qui nous paraît à la

fois le plus actif et le plus rationnel, en associant l'hyposulfite de magnésium et l'extrait pancréatique.

Confirmant notre manière de voir, en 48 heures, le tableau change du tout au tout et la situation est retournée. Tous les phénomènes s'amendent, aussi bien les accidents sériques purs que les signes pseudo-typhiques. Après quatre jours, l'enfant présente une température normale ; elle est alors guérie.

OBSERVATION V

RAMOND L. — Forme à symptomatologie d'insuffisance surrénale aiguë (voir Bibliographie).

Il y a trois ans, j'ai pratiqué à un jeune homme, ancien « as » de l'aviation pendant la guerre, une injection de sérum antiméningococcique pour le guérir d'une arthrite blennorragique phlegmoneuse du cou de pied. Comme cet aviateur, avait été plusieurs fois victime des coups de Mars, avant d'être frappé par ceux de Vénus, et qu'il avait pour cela reçu à plusieurs reprises du sérum antitétanique à titre préventif, je pris toutes les précautions nécessaires pour éviter l'anaphylaxie. Le matin, je fis à une heure d'intervalle un demi-centimètre cube, puis un cm^3 de sérum sous la peau et le soir j'injectai 60 cm^3 de sérum.

Il ne se produisit rien d'anormal ni tout de suite, ni dans les trente six heures suivantes, mais quarante huit heures exactement après la réinjection, le sujet fut pris brusquement d'une syncope, suivie d'une crise convulsive pendant laquelle il vomit abondamment et expulsa dans ses vêtements une abondante diarrhée liquide. Immédiatement prévenu, j'arrivai auprès de lui dix minutes après le début des accidents.

Il était couvert d'une urticaire généralisée et dans un état d'agitation psychique intense : son pouls était imper-

ceptible, son cœur sourd et affolé ; j'eus l'impression que la mort était proche.

Cependant sous l'influence de l'huile camphrée et d'une injection d'adrénaline tout rentra dans l'ordre en une demi-heure. L'urticaire seule persista pendant deux jours. J'ajoute que l'arthrite du cou de pied était guérie et que ce sujet, impotent depuis six semaines, put marcher sans canne dès le surlendemain.

OBSERVATION VI

DUVOIR. — Rhumatisme articulaire aigu et sérothérapie.
(Huber, *Soc. de péd.*, déc. 1933.)

Le 13 août 1934. X, âgé de 22 ans, est atteint, dans son travail, de plaie du cuir chevelu. Il entre à l'hôpital Tenon où, après suture de la plaie, il est fait une injection de sérum antitétanique. Le 15 août le malade quitte l'hôpital. Il se repose encore le lendemain, qui était un dimanche, puis il reprend son travail.

Le 24 août, il doit le cesser et appelle le remplaçant de son médecin habituel qui établit un certificat portant : « X. présente, le 9^e jour après une injection de sérum antitétanique des douleurs articulaires et qui peuvent être rattachées à un accident de rhumatisme. » Ce certificat portait initialement : « à un accident rhumatismal d'ordre sérique », mais ces deux derniers mots avaient été barrés par le rédacteur du certificat.

Le 7 septembre, le médecin habituel de X. l'examine et établit le certificat suivant : « Rhumatisme articulaire aigu (38°3, 96 pulsations avec lésion cardiaque), avec début remontant au 9^e jour d'un traumatisme, accident du travail ayant motivé une injection de sérum antitétanique ; doit être hospitalisé. »

X. entre à l'hôpital Tenon, dans le service de notre

collègue May, qui établit, le 14 mars 1932, le certificat suivant: « X. a été soigné dans mon service du 7 septembre au 28 octobre 1931 pour une crise de rhumatisme articulaire aigu. Cette crise, qui aurait débuté après une injection de sérum antitétanique, s'est accompagnée d'assourdissement des bruits cardiaques, sans signe objectif de lésion valvulaire. »

X. m'a affirmé qu'il n'avait jamais eu antérieurement de crise rhumatismale. Lorsque je l'ai examiné en expertise, il n'existait pas de lésion cardiaque cliniquement décelable.

OBSERVATION VII

GRENET. — Sérothérapie antidiphtérique et rhumatisme articulaire aigu (Huber, *Soc. de péd.*, nov. 1933).

Une fille de 11 ans et demi, entre à l'hôpital le 20 avril 1933, pour une angine diphtérique bénigne et elle reçoit 60 cc. de sérum. Le 27 avril, érythème et fièvre à 39°. Le 30 avril, arthralgies très intenses et généralisées ; nous les attribuons à la réaction sérique. La température se maintient entre 39° et 30°. Le 6 mai, on constate un syndrome pleuro-pulmonaire de la base droite et nous croyons à une cortico-pleurite tuberculeuse, mais la cuti-réaction est négative. Nous notons de l'assourdissement des bruits du cœur. La médication salicylée est donnée le 7 mai. La fièvre tombe en deux jours, mais il se développe une insuffisance mitrale qui persiste et qui signe le rhumatisme, comme le feront encore deux petites poussées thermiques avec arthralgies légères pendant le cours de l'hospitalisation.

OBSERVATION VIII

HUBER. — Sérothérapie antidiphthérique et rhumatisme articulaire aigu (*Soc. de péd.*, nov. 1933).

Le jeune Victor Gaud..., âgé de 13 ans, entre le 25 mars 1933, dans notre service de l'Hôpital Ambroise Paré, il tousse, est essoufflé, fiévreux. Son état général est mauvais et cela depuis environ deux mois.

Si nous remontons jusque-là, les antécédents plus anciens ne révélant rien de spécial, nous retrouvons une angine légère, des douleurs dans les jointures des membres ayant évolué par poussées, puis ces phénomènes douloureux se sont amendés mais la dyspnée, la toux et même quelques crachats hémoptoïques ont précédé l'entrée à l'hôpital.

L'enfant est pâle, les lèvres un peu cyanosées, dyspnéique, il a une fièvre élevée, 39° à l'entrée, une bronchite diffuse avec des râles humides aux bases des deux poumons.

La pointe du cœur bat dans le 7^e espace, déviée de 2 centimètres en dehors de la ligne mamelonnaire. La palpation fait percevoir un frémissement cataire et un rythme de galop. A l'auscultation, les bruits sont sourds, on entend un souffle prolongé de la pointe, un bruit de galop et, en appuyant l'oreille ou le stéthoscope, des frottements péri-cardiques.

A l'écran le cœur est dilaté, les battements rapides et faibles sont conservés. Le pouls est rapide : 130. Le foie gros et douloureux atteint la crête iliaque, on obtient facilement le reflux hépato-jugulaire, la tension reste assez élevée 13-7 au Vaquez, la rate est un peu augmentée de volume.

Ces signes d'asystolie aiguë et fébrile paraissent relever d'une pancardite attribuable à un rhumatisme articulaire aigu, tenace, datant de deux mois, non soigné.

Nous instituons un traitement salicylé : 8 grammes par la bouche, un gramme par voie intra-veineuse, la glace sur le cœur, et une médication digitalique.

Les urines sont peu abondantes, colorées, sans albumine, le salicylate a passé rapidement.

La température en quelques jours, de 39 descend à 37°5, la dyspnée diminue, le pouls se ralentit, la diurèse s'installe, les signes pulmonaires s'atténuent. Néanmoins les tentatives d'arrêt de la médication salicylée s'accompagnent d'arythmie, d'oppression et d'une légère reprise fébrile, ce qui nous conduit jusqu'en juillet, avec de rares interruptions, à maintenir la médication salicylée, l'injection intra-veineuse de un gramme a notamment été très longtemps continuée et du reste parfaitement tolérée. Il a été nécessaire de reprendre plusieurs fois le traitement digitalique. Dans la suite, à la longue, nous avons obtenu un résultat fonctionnel très satisfaisant, la dyspnée avait cessé, de même que la cyanose, l'enfant pouvait se lever, marcher, il passait de longues heures sur la terrasse du service et localement après régularisation du rythme, le bruit de galop ayant cessé, il persistait un souffle systolique mitral organique et un petit souffle diastolique de la base par double insuffisance mitrale et aortique, le cœur avait considérablement diminué de volume, le foie débordait à peine le rebord costal d'un travers de doigt.

L'état était si amélioré que sa famille se disposait à le reprendre pour lui faire passer les vacances au repos lorsqu'il contracta le 25 août une angine d'aspect érythémateux. L'ensemencement montre, le 26 août, une abondante flore de bacilles diphtériques moyens et longs et malgré l'absence de fausses membranes, en raison d'autres cas dans le service nous jugeâmes prudent d'injecter 3 jours de suite 10.000 unités de sérum antidiphtérique purifié de l'Institut Pasteur : la gorge redevint normale sans que des fausses membranes y soient apparues. Le 1^{er} septembre, il

n'y avait plus dans la gorge que des cocci et les suites paraissaient tout à fait satisfaisantes, lorsque 12 jours après cette angine et cette sérothérapie, la température monta progressivement pour atteindre le 14^e jour 40°, accompagnée d'arthralgies et d'urticaire. On traita ces accidents par l'adrénaline, le chlorure de calcium, l'hyposulfite de soude ; l'éruption s'atténua puis disparut, ainsi que les douleurs articulaires, mais alors que la fièvre n'atteignait plus que 38°, la dyspnée reparut, accompagnée d'un œdème généralisé, anasarque surtout marqué à la face, de tachycardie et au cœur, l'assourdissement des bruits et le bruit de galop, tandis que le foie redevenait turgescent et douloureux, donnant le reflux-hépatojugulaire. La tension artérielle baissa. Une albuminurie marquée apparut.

En présence de ces symptômes, le traitement salicylé intensif, l'ouabaïne intraveineuse furent prescrits, mais la température remonta. L'insuffisance cardiaque persista et le 28 septembre, l'asystolie irréductible emportait l'enfant avec une légère ascension thermique terminale, marquant un échec complet dans ces derniers accidents de la médication toni-cardiaque et salicylée dont l'effet avait cependant été si remarquable et la tolérance si complète dans les mois qui avaient précédé. L'autopsie ne put être pratiquée.

OBSERVATION IX

HUBER. — Sérothérapie antidiphthérique et rhumatisme articulaire aigu (*Soc. de péd.*, nov. 1933).

L'enfant Six... Henriette, 7 ans et demi, entre le 12 octobre 1933, dans notre service de l'Hôpital du Perpétuel-Secours, envoyée par un médecin de la ville pour rhumatisme cardiaque. Dans son passé, sauf une coqueluche à 5 ans, on ne relève rien de spécial. Bien portante, elle avait été hospi-

talisée le 13 avril 1933, dans un service temporaire ouvert à l'Hospice de la Salpêtrière, pour rougeole sans complications. Avant sa sortie qui s'effectua le 5 mai, en bonne santé, l'enfant avait reçu 20 cm³. de sérum antidiphthérique de l'Institut Pasteur, sans avoir été atteinte de diphthérie clinique, croyons-nous, mais parce que d'autres cas s'étaient déclarés dans le service. La famille est prévenue de l'apparition probable d'urticaire avec fièvre et douleurs articulaires. Les accidents se montrent, en effet, presque aussitôt après le retour de l'enfant à la maison. Les douleurs en particulier, sont vives aux épaules, aux genoux, aux poignets.

La famille prévenue de l'innocuité probable de ces troubles ne s'en inquiète pas tout d'abord et il faut leur persistance et l'aggravation de l'état général de l'enfant, la fièvre qui le 20 mai (15 jours après la sortie de la Salpêtrière) a atteint 39°, pour qu'un médecin soit appelé et ce n'est que le 24 mai que la petite S... est envoyée aux Enfants Malades où elle est admise d'urgence et placée dans le service de M. le docteur Apert. D'emblée le diagnostic de rhumatisme articulaire aigu compliqué de rhumatisme cardiaque évolutif est posé, l'enfant est aussitôt soumise au traitement salicylé, par voie intra-veineuse et buccale associé à une médication toni-cardiaque énergique. La situation reste grave un temps assez long puisque le dimanche 4 juin, jour de la Pentecôte, la famille de l'enfant est mise au courant de l'inquiétude très vive qu'éprouvent le chef de service et ses assistants ; les accidents sont compliqués d'une grave congestion pulmonaire, l'état est considéré comme désespéré, nous a dit la famille.

Mais sous l'influence des soins qui lui sont prodigués, la fillette se remet lentement et puis quitte l'hôpital très améliorée le 11 septembre 1933 ; avec une prescription pour un traitement salicylé : 4 grammes par voie buccale, six jours par mois. Un mois plus tard, le 12 octobre, la mère de l'enfant, en raison de ses charges de famille, demande et

obtient l'admission de l'enfant dans notre service, où nous constatons les séquelles du rhumatisme cardiaque évolutif : dyspnée d'effort, tachycardie ; 100 pulsations au repos, s'accélégrant par l'effort, et, à l'auscultation, souffle systolique mitral se propageant dans l'aisselle et s'entendant dans le dos, pas de signes de péricardite. La radiographie montre une accentuation de l'arc moyen, qu'on retrouve 20 jours plus tard lors d'un second examen ; la température atteint 37°7. L'enfant est remise au salicylate par la bouche, puis par lavement, en raison de vomissements. Elle reçoit de la digitaline, V gouttes par jour, un peu plus tard de l'ouabaine, 1/8 de milligramme par voie intra-veineuse en raison d'une légère asthénie cardiaque coïncidant avec une légère reprise fébrile, 38° le soir.

Actuellement, l'état s'est légèrement amélioré, mais le repos presque absolu reste nécessaire et la bonne compensation cardiaque ne paraît pas encore réalisée. Ajoutons que la cuti-réaction est fortement positive, le Wassermann négatif, que l'enfant a perdu, avant sa naissance, son père de tuberculose. La mère et une demi-sœur sont bien portantes.

OBSERVATION X

WEISSENBACH. — Sérothérapie antidiphtérique et rhumatisme articulaire aigu (Huber, *Soc. de péd.*, nov. 1933).

Une jeune fille reçoit du sérum antidiphtérique, justifié par une diphtérie légère. Une réaction sérique se déclare, marquée par une fièvre élevée avec urticaire généralisée et poussée douloureuse articulaire. Ces troubles, fièvre et douleurs articulaires persistent et sont mis sur le compte de la réaction sérique lorsqu'à quelque temps de là, sans que les troubles aient totalement disparu, une maladie mitrale

est constatée, ayant les allures d'un rhumatisme cardiaque évolutif, qui se prolonge un certain temps et s'améliore cliniquement, laissant à la suite une séquelle cardio-valvulaire.

PROPHYLAXIE

Les accidents sériques sont en général d'un pronostic bénin ; néanmoins il faut toujours tenter d'en protéger les sujets injectés et s'efforcer de les combattre lors de leur apparition. Ils provoquent en effet des troubles divers, qui ne sont jamais négligeables, qui sont parfois sérieux, qui sont souvent fort douloureux et qui inquiètent toujours le malade et son entourage.

Les règles à suivre obéissent à deux buts : d'une part, éviter toute sensibilisation en modifiant, soit le sérum, soit son mode d'introduction ; d'autre part, éviter toute hypersensibilité chez les sujets à traiter, ou combattre cette susceptibilité. Voyons maintenant les moyens préconisés jusqu'à présent pour la prévention des accidents sériques.

Weissenbach donne avant tout quelques conseils d'ordre général :

1. Opérer avec la plus grande asepsie.
2. N'employer que des sérums frais et stériles ; tout sérum remontant à plus d'un an doit être rejeté.
3. Faire chauffer le sérum au bain-marie aux environs de 37° sans jamais dépasser 40°.

4. Pousser l'injection lentement ; interrompre à la moindre alerte.

5. Limiter l'usage de la sérothérapie préventive, en faisant appel, quand cela sera possible, aux méthodes de vaccination.

6. Pas d'injection après les repas, pendant la période digestive.

7. Alimentation restreinte pendant les douze heures qui suivent l'injection.

La prophylaxie proprement dite comporte un certain nombre de lois, dont l'observation permet sinon d'éviter complètement les accidents sériques, d'en réduire au moins la fréquence et l'intensité.

a) LA FAÇON DE PROCÉDER.

Un des meilleurs moyens d'éviter les accidents sériques, est d'employer le sérum de manière énergique, toutes les fois qu'il est indiqué. En effet, l'emploi de petites doses, entraîne aux injections répétées et provoque par cela même les réactions qu'on voulait justement éviter. Répéter les doses à intervalles rapprochés, pour que les modifications humorales, qui permettraient l'apparition du choc anaphylactique de la suite d'une nouvelle injection, n'aient pas le temps à se produire. Enfin, prolonger les injections, en prévision d'une complication tardive. En somme : *doses fortes, rapprochées et prolongées.*

b) LA VOIE D'INJECTION.

Employer les voies qui exposent le moins aux réactions : voies sous-cutanées, intra-musculaires et occasionnellement intra-rectales et même en instillations nasales. La *voie intra-rectale* est préconisée par certains auteurs, notamment par M. Blechmann, qui dit à ce sujet dans une communication à la Société Médico-chirurgicale des hôpitaux libres (3 janvier 1934) : « Dans une communication faite en février 1924 à la Société de Pédiatrie, nous avons fait connaître notre méthode d'emploi du sérum antipneumococcique par la voie rectale dans le traitement des pneumococcies de l'enfance, emploi associé aux instillations nasales du même sérum. Nous indiquions en outre, qu'avec nos amis, E. Cheurlot et Gatellier, dans un état septicémique consécutif à une pleurésie purulente à streptocoques, nous avons obtenu un résultat favorable par le goutte à goutte rectal, avec dilution de sérum antistreptococcique et antipneumococcique. Depuis cette époque nous avons recouru des centaines de fois à ce procédé thérapeutique et nous l'avons systématiquement étendu à notre pratique de la sérothérapie antituberculeuse par le sérum de Jousset. En 1931, dans le journal *l'Hôpital*, nous proposons d'effectuer dans des cas bien définis, la sérothérapie préventive antitétanique par la voie rectale, pour concilier le désir abstentionniste avec le devoir sérothérapique.

Et un peu plus loin, le même auteur dit : « Aux Assises Nationales de la Médecine Française consacrées en mai 1933 à la sérothérapie antitétanique, notre collègue H. Godlewski a donné son point de vue sur la sérothérapie par voie rectale qu'il a défendu contre certaines critiques et qu'il préconise même dans la diphtérie, à condition de diluer énormément le sérum, et d'administrer en goutte à goutte. » Etant donné le grand nombre de succès enregistrés par M. Blechmann et d'autres auteurs, et l'inocuité à peu près absolue de cette voie, elle nous paraît comme facteur prophylactique puissant et digne d'être particulièrement remarquée.

Les *instillations nasales* de sérum antipneumococcique peuvent être employées logiquement d'après M. Apert, parce que ce sérum est anti-infectieux et antitoxique. M. Blechmann recommande cette voie en 1924 pour le traitement des infections infantiles où le pneumocoque paraît en cause. On peut faire des instillations répétées (4-5 fois par jour) en versant chaque fois une quinzaine de gouttes dans chaque narine, auxquelles on peut ajouter 1 à 2 gouttes d'une solution d'argent colloïdal ; dans les cas graves, M. Blechmann conseille d'associer aux instillations, des lavements de 10 à 15 cc de sérum mélangé à des sels d'argent. En ce qui concerne l'action du sérum par cette voie, cet auteur croit à une action spécifique et directe sur les germes, et les foyers infectieux et il conclut : « Notre méthode thérapeutique ne prétend pas se substituer au traitement habituel des

pneumococcies. Il s'agit d'une médication adjuvante, bien acceptée par les familles et qui ne présente ni les inconvénients, ni la fréquence des accidents de la sérothérapie par l'aiguille. Si son action spécifique ne peut être nullement démontrée, elle paraît toutefois exercer une influence favorable sur les affections à pneumocoques de l'enfance ».

Il faut éviter autant que possible les injections intraveineuses, à réserver aux cas urgents ou particulièrement graves. On ne les pratiquera de toute manière qu'avec du sérum dilué au 1/10 dans une solution isotonique de sérum physiologique ou par parties égales à une solution aqueuse de l'hyposulfite de soude à 5 %. Cependant, certains auteurs estiment que les réactions sont moins marquées en injectant le sérum *pur et goutte à goutte*. Désensibiliser le malade avant l'injection. Enfin n'utiliser la voie intrarachidienne, que lorsqu'elle est formellement indiquée, comme dans les méningites à méningocoques ou dans le tétanos déclaré.

C. — LA NATURE ET LA QUALITÉ DU SÉRUM

Généralement, on emploie le sérum de cheval ; mais des sérums provenant d'autres espèces animales ont également été essayés, d'ailleurs sans diminuer la fréquence des accidents sériques. En utilisant chez un sujet injecté au sérum de cheval, un autre sérum, on évite les accidents par réinjections

(anaphylactiques), mais on ne les met pas à l'abri des autres accidents précoces (colloïdoclasiques, séro-toxiques, biotropiques).

Le véritable procédé de prophylaxie générale, consiste à préparer le sérum selon la technique de l'institut Pasteur, basée sur les principes suivants : chauffage intermittent et réfrigération alternative, puis vieillissement du sérum.

Enfin Ramon, de l'Institut Pasteur de Paris, a réussi la préparation de sérums antidiphtériques et antitétaniques purifiés, dont nous avons exposé les avantages dans notre chapitre sur l'étiologie des accidents sériques. On conseille particulièrement son emploi chez les sujets prédisposés aux accidents sériques et dans le traitement des paralysies diphtériques (Lereboullet). Par contre dans les formes malignes ou hypertoxiques de la diphtérie, M. Lereboullet préfère le sérum non purifié, qu'il considère comme plus actif.

D. — LA DÉSENSIBILISATION DU MALADE

On emploie contre les réactions précoces de choc (colloïdoclasique ou anaphylactique, si le sujet a été sensibilisé antérieurement) *les méthodes de skepto-phylaxie*, dont la première est due à Besredka, elle est d'ailleurs en core maintenant couramment employée. Louis Ramond conseille la méthode suivante : trois ou quatre heures avant l'introduction massive des 20 ou 40 cc. jugés nécessaires, on peut faire une

injection de 1-2 cc. Mais mieux vaut injecter successivement et d'heure en heure $1/4$ cc, $1/2$ cc, 1 cc, 2 cc, au bout de quatre à cinq heures, la quantité restante de sérum pur, ou plus simplement $1/4$ cc, 1 cc une heure après, puis la dose totale quatre heures après.

En cas d'urgence, on aura recours à la méthode des injections subintrantes. Elle consiste à faire des dilutions de sérum avec de l'eau physiologique, au taux de 10 ou 20 % ; puis d'injecter, toutes les cinq ou dix minutes et sans changer d'aiguille, des quantités progressives du mélange : 1, 3, 10, 25 cc., si on emploie la solution à 10 % ; $1/5$, $1/2$, 1, 2, 5, 10 cc. si on l'emploie à 20 %. Un quart d'heure après, on peut injecter dans la veine la totalité du sérum pur, soit d'emblée, soit en faisant précéder la dose massive d'une injection de 1 cc.

Enfin certains auteurs emploient la skeptophylaxie par voie buccale (ingestion d'une petite quantité de viande crue) ou par voie rectale (lavement de 20 cc. de sérum avant l'injection parentérale).

E.—LES MÉDICAMENTS EMPLOYÉS A TITRE PRÉVENTIF

Nous citerons seulement les plus importants : les injections de chlorure de sodium, de carbonate de soude, d'hyposulfite de soude, l'uroformine, ont été employés dans la prévention des *accidents précoces* ou tardifs, résultats médiocres. Les médicaments employés pour prévenir les *accidents tardifs* sont : *sels de Ca* (chlorure, lactate ou citrate), *extraits glan-*

dulaires (foie, thyroïde, et en particulier l'extrait pancréatique), peptone, sels alcalins, le *chlorhydrate d'adrénaline*. Ce dernier seulement paraît avoir donné quelques succès prophylactiques ; M. Weissenbach l'emploie en injections intramusculaires, biquotidiennes aux doses de $1/2$ cc de la solution au 1000^e ou bien par os 4 fois 15 gouttes par jour.

Tout récemment, a été signalée la grande efficacité de l'*éphédrine*, dans la prévention des accidents sériques. Employé par les allemands depuis plusieurs années, M. P. P. Lévy attire l'attention sur les avantages de ce médicament. L'*éphédrine*, dit cet auteur a l'avantage d'être efficace en ingestion. Son action est plus lente, mais plus douce que celle de l'*adrénaline*, plus soutenue aussi, car elle se prolonge sept à huit heures. La technique recommandée par l'auteur est la suivante.

1^o Donner le premier comprimé d'*éphédrine* une heure avant l'injection du sérum.

2^o Jusqu'au 14^e jour, faire absorber très régulièrement, un comprimé semblable toutes les huit heures, même la nuit.

3^o Adopter les doses suivantes :

— de un à quatre ans, un comprimé de un centigramme (trois cgr. en 24 heures) ;

— de quatre à neuf ans, un comprimé de deux centigrammes (six cgr. en 24 heures) ;

— de neuf à quinze ans, un comprimé de trois centigrammes (neuf cgr. en 24 heures) ;

Comme résultats, l'auteur montre que sur 55 en-

fants à qui le médicament fut administré suivant ses règles (il s'agit de sérothérapie antidiphthérique), huit ont eu des éruptions, dont sept faibles ou ébauchées, une forte ; trois de ces réactions, dont la forte, correspondent à des sujets sensibilisés par une injection antérieure de sérum. Les 47 autres malades sont restés indemnes de toute manifestation extérieure perceptible, ce qui représente une proportion de succès de 85,4 %.

Enfin M. Vincent signalait au cours de ses travaux sur la sérothérapie colibacillaire, le rôle désensibilisant très actif du salicylate de soude. Celui-ci serait sans danger, pourvu qu'on surveille attentivement l'élimination urinaire du médicament, il est facile à manier et il n'y a aucune difficulté à se le procurer, alors qu'en France l'éphédrine et l'éphétonine, sont encore fort peu connues et assez difficiles à trouver ailleurs que dans les grands centres.

TRAITEMENT

Un grand nombre de médicaments à action préventive ont aussi des propriétés curatives, parfois même plus fortes que préventives. En premier lieu, il faut citer *l'adrénaline*, très efficace dans les accidents anaphylactiques ou toute forme à allure d'insuffisance surrénale aiguë. On injecte 1 cc. intramusculaire de la solution officinale au 1000^e ; suivi ou non d'une injection intraveineuse d'une ringure de seringue dans du sérum physiologique isotonique (Milian) ; enfin l'emploi de suppositoires contenant un milligramme d'adrénaline, au cours de la maladie du sérum, a donné de bons résultats.

L'éphédrine a aussi une action curative ; elle atténue le prurit et abrège l'évolution. Le chlorhydrate de *pilocarpine* a été essayé plusieurs fois avec succès, au même titre que l'adrénaline.

On luttera contre la défaillance du système nerveux à l'aide des stimulants classiques : caféine, huile, camphrée, éther et huile éthéro-camphrée (4-6 cc), boissons alcooliques diverses ; les convulsions subintrantes ou tétaniformes, semblent devoir bénéficier parfois de l'anesthésie générale.

M. Camescasse (congrès de thérapeutique, 24 octobre 1933) recommande l'*acide lactique* dans le traitement des accidents sériques. Il en donne 5 grammes par jour aux enfants de six ans, 10 à 12 grammes chez l'adulte.

M. Legrand préconise la *pancréatine*, comme traitement curatif, en se basant sur plusieurs observations. La pancréatine aurait en dehors de son action préventive, une action curative très nette surtout dans le rhumatisme sérique, avec ou sans urticaire.

Certains auteurs recommandent particulièrement l'hyposulfite de Mg, seul ou en association avec l'extrait pancréatique (Obs. IV).

M. Vincent recommande la *médication benzo-salicylée* administrée de la façon suivante : dès l'apparition des premiers symptômes sériques, on fait prendre au malade, toutes les heures d'abord, puis toutes les deux heures une cuillerée à soupe, d'une potion contenant six grammes de salicylate de soude et autant de benzoate de soude dans 200 cc. d'excipient. Les doses de ces médicaments peuvent être augmentées ; chez l'enfant elles sont moindres. Il est utile de diluer chaque prise du médicament dans du thé léger ou une tisane.

Les effets de tous ces médicaments sont les suivants : les symptômes réactionnels locaux ou généraux s'arrêtent habituellement en quelques heures, la fièvre tombe, les œdèmes et les éruptions s'atténuent parfois un peu plus lentement, mais les douleurs et les démangeaisons cessent. Enfin l'autohémothérapie

et l'autosérothérapie, même à très faible dose (quelques gouttes sous-cutanées) ont fourni des résultats appréciables.

Par ailleurs on se contente d'un traitement symptomatique ; on prescrira : diète lactée, des tisanes, de l'eau sucrée ou lactosée, théobromine et suppression du sel pour combattre les phénomènes généraux d'intoxication ; poudres inertes, pâtes antiprurigineuses, lotions vinaigrées ; pour combattre le prurit et les érythèmes ; aspirine, salicylate de soude, colchique pour combattre les douleurs articulaires ; les polynévrites et amyotrophies seront traitées par l'électricité, à laquelle on associera le massage et la physiothérapie.

Contre les accidents locaux on se bornera à un traitement purement symptomatique, dès l'apparition des symptômes : pansements humides, compresses humides chaudes ou cataplasmes sur les placards œdémateux ou pseudo-phlegmoneux ; enfin les poudres, les pâtes calmantes et les lotions sont applicables dans les érythèmes.

Nous voyons donc qu'il existe un assez grand nombre de médicaments efficaces contre les accidents sériques, seulement tel médicament fait merveille chez un malade et échoue complètement chez l'autre. Il en résulte que la question du terrain est d'importance capitale, et que chaque cas demande une attention particulière et son traitement spécial.

CONCLUSIONS

1° La fréquence des accidents sériques est très grande, mais ils sont le plus souvent bénins et d'un excellent pronostic.

2° La forme commune mise à part, il existe un certain nombre de manifestations atypiques, rares ou exceptionnelles, mais qui peuvent revêtir des caractères de gravité extrême.

3° Les accidents tardifs, et parmi eux, les formes atypiques décrites par nous, révèlent du biotriopisme. En faveur de cette conception sont :

- a) leur allure infectieuse,
- b) leur grande tendance aux rechutes et leur évolution par poussées,
- c) leur analogie avec les manifestations infectieuses de causes diverses,

4° Au point de vue clinique, nous avons surtout insisté sur :

- a) les orchites et orchi-épididymites ;
- b) les adénopathies généralisées ;
- c) les manifestations gastro-intestinales ;
- d) les paralysies et amyotrophies ;
- e) l'insuffisance surrénale aiguë ; la mort subite ;

f) le rhumatisme articulaire aigu et les complications cardiaques.

Ces accidents précèdent ou accompagnent les manifestations habituelles de la maladie du sérum et sont capables de dominer le tableau clinique.

5^o Au point de vue prophylactique, on doit :

a) n'utiliser les voies intraveineuses et intrarachidiennes qu'en cas de nécessité absolue (dans certains cas où il ne faut pas frapper vite et fort, on pourra recourir aux voies intrarectales ou nasales),

b) se servir de sérum purifié qui a un pouvoir biotrope moins élevé que le sérum ordinaire ;

c) employer les méthodes de skeptophylaxie ;

d) se servir de l'éphédrine suivant la méthode préconisée ;

6^o du point de vue du traitement des accidents en évolution, l'adrénaline, l'éphédrine et l'extrait pancréatique, l'hyposulfite de magnésium paraissent donner les meilleurs résultats.

Vu :

Le Doyen,

G. ROUSSY.

Vu :

Le Président de la Thèse,

R. DEBRÉ.

VU ET PERMIS D'IMPRIMER :

Le Recteur de l'Académie de Paris,

CHARLÉTY.

BIBLIOGRAPHIE

Nous indiquons dans cette bibliographie seulement les auteurs que nous avons consultés.

1. AUBERTIN. — *Pratique médico-chirurgicale*, t. VII, pp. 1070-1074.
2. BLECHMANN et STIASSNIE. — Diphtérie grave. Orchi-épididymite au cours d'accidents sériques (*Soc. de Pédiatrie*, 21 décembre 1920).
3. BLECHMANN. — Note sur l'emploi du sérum antipneumococcique par les instillations nasales (pneumococcies infantiles etc.) (*Soc. de Pédiatrie*, 5 février 1924).
4. BLECHMANN. — Nouveaux cas d'orchite aiguë accident sérique (*Soc. de Pédiatrie*, 8 juillet 1924).
5. BLECHMANN et BOHN. — Vomissements et accidents sériques (*Bull. et Mém. de la Soc. de Médecine de Paris*, séance du 8 avril 1932).
6. BLECHMANN et M^{lle} LECOQ. — Maladie sérique à forme typhoïde ; guérison rapide par l'hyposulfite de magnésium et l'extrait pancréatique (*Bull. et Mém. de la Soc. de Médecine*, séance du 15 juin 1932).
7. BLECHMANN (en collab. avec les D^{rs} BERTHET et BOHN). — Note sur l'emploi des sérums spécifiques par voie rectale (*Soc. médico-chirurgicale des Hôpitaux libres*, 3 janvier 1934).
8. CATHALA, GARCIN, GABRIEL et LAPLANE. — Réitération spontanée de la paralysie post-sérothérapique (*Presse médicale*, 13 janvier 1934).
9. CHEBAT. — *Sérum antitétanique. Accidents anaphylactiques à la suite d'injections ; deux observations* (Th. de Paris N^o 371, 1926).

10. DÉBRÉ (R.). — Accidents consécutifs à l'injection à l'homme de sérum humain (*Soc. de Biologie*, séance du 4 juillet 1925).
11. GLUCK. — *Phénomènes de choc, consécutifs aux transfusions, indépendants de toute incompatibilité de groupe sanguin* (Th. de Paris, N° 201, 1933).
12. GODLEWSKI (H.). — Les Assises Départementales sur la sérothérapie préventive antitétanique (*Médecine générale française*, avril 1933).
13. GODLEWSKI (H.). — Les Assises Nationales sur la sérothérapie préventive antitétanique (*Médecine générale française*, mai 1933).
14. HUBER. — Sérothérapie antidiphthérique et rhumatisme aigu (*Soc. de Pédiatrie*, novembre 1933).
15. HUBER. — Rhumatisme articulaire et sérothérapie ; à propos du procès verbal (*Soc. de Méd.*, décembre 1933).
16. JANVIER. — *Sérum antidiphthérique purifié (antitoxine diphthérique) ; accidents sériques consécutifs à son emploi* (Th. de Paris, N° 181 ; 1926).
17. JONESCO et CRĂCIUN. — Maladie sérique manifestée par une adénopathie généralisée (*Soc. Méd. des Hôpitaux de Bucarest*, avril 1924).
18. LEGRAND. — Quelques observations sur l'action préventive de la pancréatine contre les accidents sériques (*Soc. de Méd. de Paris*, séance du 11 décembre 1931).
19. LEGRAND. — Du rôle de la pancréatine dans le traitement du rhumatisme sérique (*La Médecine pratique*, 20 février 1931).
20. LÉVY P.-P. — Prévention des accidents sériques par l'éphédrine (*Académie de Médecine*, 25 mai 1933).
21. MAREAN (A.-B.). — *Leçons cliniques sur la Diphtérie et quelques maladies des 1^{ères} voies* (Masson, éd. 1905).
22. MOURIQUAND, DECHAUME et RAVAUULT. — Amyotrophie scapulaire douloureuse, consécutive à la sérothérapie antidiphth. (*Soc. méd. des Hôp. de Lyon*, séance du 10 avril 1932).
23. MILIAN. — *Le biotropisme*, Paris 1929, Baillière.
24. RAMOND (L.). — *La maladie sérique* (Conférences de clinique médicale pratique, 3^e série, 1924, Vigot).
25. SOREL. — Étude clinique et médico-légale des paralysies post-sérothériques (*Toulouse médical*, 15 janvier 1931, pp. 33-40).

26. SERGENT, RIBADEAU-DUMAS, BABONNEIX. — *Traité de médecine générale*, t. II.
27. TATERKA und HIRSCH. — Traitement de la maladie du sérum (*Méd. Klinik*, 10 oct. 1928).
28. WEISSENBACH et GILBERT-DREYFUS. — *Les accidents sériques*, Paris, 1927, Doin.
29. VAGLIANO. — *Amaphylaxie expérimentale*. (Th. de Paris, N° 360, 1924).
30. VINCENT. — *Sur un mode de traitement préventif et curatif des réactions sériques, par la médication benzosalicylée*. (Communication à l'Académie de Médecine, 19 avril 1932).

TABLE DES MATIÈRES

Introduction	1
Étiologie	5
Pathogénie	11
Étude clinique	14
Observations	33
Prophylaxie	49
Traitement	58
Conclusions	61
Bibliographie	63

Saint-Amand (Cher). — Imp. R. BUSSIÈRE. — 17-5-1934

204